

# Caso Clínico

## Clinical Case

Ana Ferreira Alves<sup>1</sup>  
Marco Liebermann<sup>2</sup>

### Inibidores da tirosina-cinase no CPNPC avançado: A propósito de um caso clínico

#### *Tyrosine kinase inhibitors in advanced NSCLC: A case report*

#### Resumo

O erlotinib é uma molécula que inibe selectivamente a actividade tirosina-cinase do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR).

Os autores apresentam um caso clínico que exemplifica a utilização do erlotinib em segunda linha no carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC). Trata-se do caso de uma mulher de 76 anos, não fumadora, com adenocarcinoma do pulmão avançado (estádio IIIB) previamente tratada com dois ciclos de quimioterapia *standard*, a qual foi interrompida por reacções adversas graves.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S23-S28**

**Palavras-chave:** Cancro do pulmão, adenocarcinoma, erlotinib.

#### Abstract

Erlotinib is a molecule that selectively inhibits epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase activity.

The authors present a case that exemplifies the use of erlotinib as second line therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). This case is about a 76 years old woman, non-smoker, with advanced lung adenocarcinoma (stage IIIB) previously treated with two cycles of *standard* chemotherapy, which were interrupted by serious adverse reactions.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S23-S28**

**Key-words:** Lung cancer, adenocarcinoma, erlotinib.

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Pneumologia

<sup>2</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia

Serviço de Pneumologia – Hospital de Santarém, EPE  
Director de Serviço: Dr. João Roque Dias

#### Correspondência:

Ana Ferreira Alves  
Av. Bernardo Santareno,  
2005-177 Santarém  
Email: amf.alves@gmail.com

## Introdução

O cancro do pulmão representa uma das neoplasias mais frequentes a nível mundial e continua a ser responsável pela maior taxa de mortalidade por cancro em ambos os sexos. Os principais objectivos terapêuticos no CPNPC avançado são o aumento da sobrevida e do tempo até à progressão da doença, ao mesmo tempo, preservando a qualidade de vida do doente<sup>1</sup>. Os esquemas de quimioterapia com platínio mantêm a terapêutica *standard* na abordagem do CPNPC em estádios avançados<sup>2</sup>. O tratamento de segunda linha do CPNPC avançado ou metastizado inclui quimioterapia com docetaxel, pemetrexed ou inibidor da tirosina-cinase – o erlotinib (também aprovado em terceira linha)<sup>2</sup>.

Recentemente, tem sido dada especial atenção à compreensão das alterações genéticas e do comportamento biológico do cancro do pulmão e à sua aplicabilidade no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos. Estes alvos moleculares são direccionados especificamente a importantes vias biológicas relacionadas com a proliferação celular, diferenciação e apoptose das células tumorais<sup>3</sup>.

O factor de crescimento epidérmico (EGF) e o seu receptor de superfície celular (EGFR) têm sido identificados como componentes-chave da replicação e crescimento celulares<sup>4</sup>. Verifica-se uma sobreexpressão do EGRF em vários tumores sólidos, incluindo no CPNPC (em 40 a 80% dos casos<sup>5</sup>). A sobreexpressão destes receptores tirosina-cinase tem sido associada a um comportamento clínico mais agressivo e, portanto, a pior prognóstico<sup>6</sup>, apesar de faltarem estudos com análise multivariada que reconheçam a sua utilidade clínica como marcador de prognóstico.

## Caso clínico

Mulher de 76 anos, raça caucasiana, reformada (doméstica), não fumadora, com antecedentes patológicos conhecidos de hipertensão arterial e acidente vascular cerebral isquémico há 9 anos, sem sequelas neurológicas. Recorreu ao serviço de urgência em Novembro de 2005 por queixas de dispneia de esforço e ortopneia de agravamento progressivo com cerca de 2 meses de evolução, associadas a perda ponderal de cerca de 4 kg no período referido, negando outras queixas do foro respiratório. Objectivamente apresentava-se com bom estado geral, taquipneica, apirética, normotensa, sem adenomegalias palpáveis nas cadeias ganglionares periféricas. A observação torácica revelava diminuição unilateral direita da transmissão das vibrações vocais, macicez correspondente à percussão e diminuição do murmúrio vesicular em toda a extensão do hemitórax direito à auscultação, sendo o restante exame objectivo normal. A telerradiografia de tórax revelou a presença de um volumoso derrame pleural direito, sem condicionar significativo desvio do mediastino para o campo pulmonar esquerdo (Fig. 1). Do ponto de vista analítico, apresentava hemograma, leucograma, coagulação, ionograma, provas de função renal e hepática normais.

A doente foi internada no serviço de pneumologia, onde realizou toracocentese e biópsias pleurais percutâneas. O estudo citoquímico do líquido pleural foi compatível com um exsudado com predomínio de linfócitos (79%). Na radiografia torácica realizada pós-toracocentese observava-se uma massa de contornos irregulares atingindo o lobo superior direito, com localização paramediastínica. Foi submetida a broncofibroscopia que

**Verifica-se uma sobreexpressão do EGRF em vários tumores sólidos, incluindo no CPNPC (em 40 a 80% dos casos)**



**Fig. 1** – Radiografia de tórax pósterio-anterior mostrando um volumoso derrame pleural direito

evidenciou a presença de um acentuado alargamento do esporão do brônquio lobar superior direito e redução do calibre do respectivo lúmen por mucosa de aspecto infiltrado (biópsias), não permitindo a passagem do broncofibroscópio e a visualização dos respectivos subsegmentos. Realizou TAC toracoabdominal (Fig. 2) que revelou marcado desvio do mediastino para a direita determinado por lesão nodular volumosa atingindo



**Fig. 2** – TAC torácica de Novembro de 2005 mostrando desvio do mediastino para a direita e lesão nodular volumosa atingindo o lobo superior direito, em localização paramediastínica, com extensão à pleura parietal, estando associada a derrame pleural desse lado

o lobo superior direito (LSD), em localização paramediastínica, com extensão à pleura parietal, estando associada a derrame pleural extenso deste lado. Não se verificaram outras alterações no restante parênquima pulmonar ou mediastino, bem como nas porções visualizadas do abdómen superior. O estudo histopatológico dos fragmentos de pleura foi compatível com adenocarcinoma, cuja marcação imunoistoquímica TTF1 focalmente positiva favorecia a origem pulmonar da neoplasia. As biópsias endobrônquicas evidenciaram fragmentos de mucosa com metaplasia pavimentosa e infiltrado inflamatório inespecífico.

Tratando-se de uma doente com adenocarcinoma pulmonar T4N0MO (estádio IIIB), PS grau 2 (escala ECOG), decidiu-se iniciar quimioterapia com carboplatina e gemcitabina. Ao fim do segundo ciclo, a doente foi internada devido ao agravamento da dispneia e do estado geral e quadro clínico atribuível a reacção adversa à quimioterapia caracterizado por pancitopenia, náuseas, vómitos e diarreia. A radiografia de tórax mostrava a presença de derrame apicocaudal à direita, razão pela qual foi submetida a pleurodese química. A doente registou, posteriormente, instalação súbita de hipotonia generalizada seguida de crise convulsiva tonicoclónica generalizada, em contexto de desequilíbrios electrolíticos graves (incluindo hipocalcemia, hipomagnesiemia e hipocaliemia de 1,7 mEq/L). A avaliação tomográfica crânio-encefálica apenas mostrou alterações compatíveis com enfarte isquémico não recente. Registou melhoria clínica progressiva do quadro neurológico após correcção dos desequilíbrios electrolíticos.

Em Dezembro de 2005, decidiu-se iniciar terapêutica de segunda linha com erlotinib (150 mg/dia). As reavaliações tomográficas aos 3 e 6

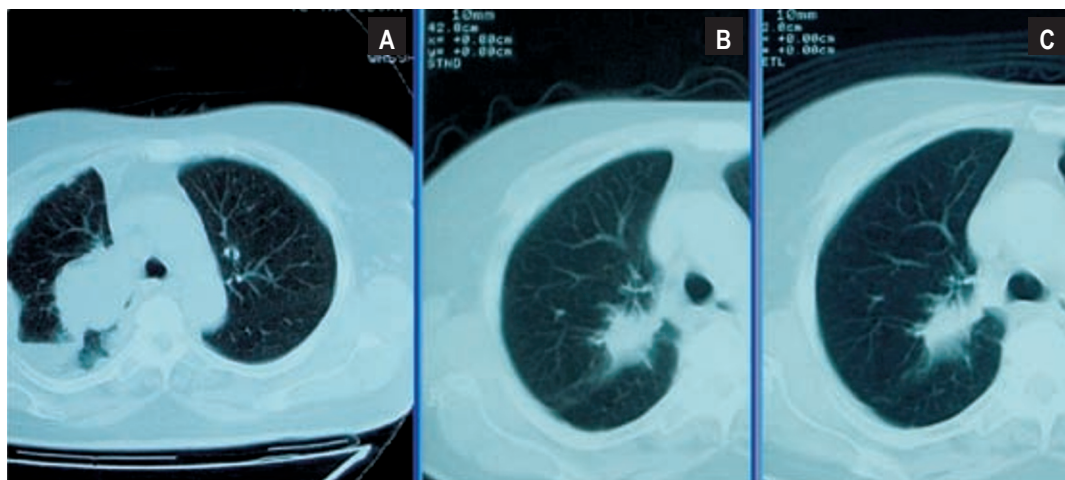


Fig. 3 – TAC torácica inicial (A) (Novembro/2005) e tomografias torácicas de controlo ao 3.º (B) e 6.º ciclos (C) com erlotinib

meses de terapêutica mostraram progressiva diminuição do volume da massa de tecidos moles descrita a nível do LSD (Fig.3) e acompanharam-se de melhoria clínica significativa, apesar do aparecimento de lesões cutâneas controladas com medicação tópica (Fig. 4).

Em Julho de 2006, foi submetida a termoablação por radiofrequência do nódulo (com 2,6 cm de maior eixo no plano axial), a qual decorreu sem complicações. Os controlos tomodensitométricos evolutivos ao 1.º e 3.º

meses pós-termoablação revelaram, respectivamente, aumento da área de densificação lesional e perilesional e achados compatíveis com evolução favorável.

Ao longo dos vários ciclos de erlotinib, foi necessário instituir vários cursos de terapêutica tópica para controlo das lesões cutâneas, acompanhados de ajustes de dose do erlotinib (entre 150 e 100 mg/dia), de acordo com o agravamento ou melhoria do *rash* cutâneo apresentado pela doente.



Fig. 4 – Rash cutâneo

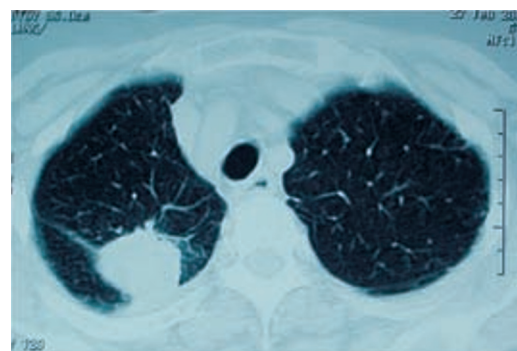


Fig. 5 – TAC torácica mostrando progressão da doença (aumento volumétrico da massa tumoral do LSD) em Março de 2008



A doente manteve-se com PS de grau 1 e sem sinais de progressão da doença até Março de 2008, altura em que tomograficamente apresentou evidência de aumento volumétrico da massa tumoral do LSD (Fig. 5). Nesta altura, decidiu-se iniciar terapêutica de terceira linha com pemetrexed e manter a terapêutica com erlotinib. À data actual (32 meses após o diagnóstico), a doente cumpriu quatro ciclos de pemetrexed (terceira linha) e erlotinib e não apresenta sinais de nova progressão da doença.

## Discussão

O cancro do pulmão pode ser considerada uma doença típica da idade avançada.

Mais de 50% dos casos de CPNPC são diagnosticados em doentes com mais de 65 anos e cerca de 30% dos casos em doentes com mais de 70 anos<sup>7,8</sup>. A maioria dos doentes com CPNPC apresenta-se ao diagnóstico em estádios avançados, para os quais a quimioterapia representa a terapêutica *standard*. O compromisso fisiológico verificado nos idosos, as comorbilidades relacionadas com a idade (duas vezes mais frequentes do que na população em geral<sup>9</sup>) e a polimedicação representam factores que condicionam a tolerabilidade à quimioterapia. Desta forma, torna-se fundamental a disponibilidade de agentes únicos bem tolerados, com eficácia demonstrada no CPNPC avançado após falência do tratamento de primeira e segunda linhas<sup>10</sup>.

O caso apresentado exemplifica uma utilização selectiva do erlotinib em segunda linha após instalação de quadro clínico de grande gravidade secundário à toxicidade da quimioterapia *standard*. Numa análise retrospectiva realizada no nosso serviço referente a

um período de 14 anos (1994-2007), a sobrevivência mediana dos doentes com idade  $\geq 70$  anos e estágio IIIB foi de 4 meses, pelo que nos parece ser possível realçar, neste caso, o longo tempo para progressão da doença (28 meses) sob terapêutica com erlotinib, o controlo dos sintomas, a melhoria global da qualidade de vida e a aceitável tolerabilidade verificada. Importa, no entanto, salientar que se trata de um caso que reúne três factores clínicos preditivos de resposta ao fármaco, segundo o estudo BR21: sexo feminino, histologia de adenocarcinoma e ausência de história de tabagismo.

Um aspecto que se encontra presentemente em estudo consiste numa possível interacção sinérgica entre o erlotinib e o pemetrexed no CPNPC, secundária a mecanismos celulares complexos. Parecem contribuir para este sinergismo fenómenos de indução da apoptose, modulação do EGFR, fosforilação AKt e alteração na expressão de genes envolvidos na actividade do pemetrexed<sup>11</sup>. Baseado nestes achados moleculares, está em curso um estudo de fase II, randomizado, que visa comparar o tempo para progressão da doença entre o grupo da combinação erlotinib + pemetrexed (experimental) e o grupo do pemetrexed em monoterapia (controlo) em doentes com CPNPC avançado (segunda linha)<sup>12</sup>.

## Bibliografia

1. Natale RB. Effects of ZD1839 (Iressa, gefitinib) treatment on symptoms and quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31 (3, Suppl 9): 23-30.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2. 2008.
3. Kim ES *et al.* Epidermal growth receptor biology (IMC-C225). *Cur Op Onc* 2001; 13(6): 506-13.

**Possível interacção sinérgica entre o erlotinib e o pemetrexed no CPNPC, secundária a mecanismos celulares complexos.**

4. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 4): S3-S8.
5. Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in Chemotherapy of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2006; 130: 1211-9.
6. Bradender J *et al.* Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res* 2001; 7; 1850-5.
7. Silverberg E, Lubera JA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1988; 38: 5-22.
8. Gridelli C, Perrone F, Monfardini S. Lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2313-4.
9. Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM *et al.* Prevalence of comorbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer* 1998; 21: 105-13.
10. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> line chemotherapy: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCICCTG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 622S.
11. Giovannetti E, Lemos C, Tekle C *et al.* Molecular mechanisms underlying the synergistic interaction of erlotinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with the multitargeted antifolate pemetrexed in non-small-cell lung cancer cells. *Mol Pharmacol* 2008; 73:1290-300.
12. Li T, Ling Y-H, Goldman David, Perez-Soler R. Schedule-dependent cytotoxic synergism of pemetrexed and erlotinib in human non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (11): 3413-22.